



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
ISTITUTO DI MEDICINA DI LABORATORIO
CATTEDRA DI BIOCHIMICA CLINICA
Direttore: Prof. Dott. Lauro Galzigna

DISCUSSIONE CRITICA DEI REQUISITI PER
UNA BEVANDA SPECIFICA PER LA
COMPENSAZIONE IDROSALINA
NELL'AMBITO DELLE TERAPIE TERMALI

Padova, 17 febbraio 1995.



1. PREMESSA

La Società THERMALENE del gruppo LIFEGROUP si è posta come obiettivo la messa a punto di una bevanda utile per la reintegrazione mirata degli elementi tipicamente persi con l'intensa sudorazione indotta nel paziente termale mediante la balneo- e fangoterapia.

Attualmente in questi ambienti si tende ad utilizzare impropriamente bevande idrosaline sviluppate specificamente per la reidratazione dei soggetti sottoposti ad intenso sforzo muscolare di tipo sportivo-agonistico. Nel caso del soggetto sottoposto a terapia termali le caratteristiche ed i requisiti per una tale bevanda sono però profondamente diversi sotto vari importanti aspetti fisiologici, in quanto trattasi di soggetti, spesso di età matura, non sottoposti a strenuo esercizio fisico, con alta incidenza di problematiche mediche, quali affezioni osteoarticolari, nonché frequenti patologie vascolari e dismetaboliche legate all'età.

La presente razionalizzazione medica discute nel dettaglio i requisiti di una apposita formulazione di bevanda idrosalina, denominata THERMORANGE, sviluppata da THERMALENE per il supporto specifico alle terapie termali. In base alle necessità documentate e osservando le indicazioni normative sugli interventi nutrizionali alimentari (D.L. 77, 6.2.1993) viene validata la composizione della bevanda come idonea all'uso specifico proposto.

2. CARATTERISTICHE DELLA SUDORAZIONE INDOTTA DALLA TERAPIA TERMALE E REQUISITI PER UNA BEVANDA RIEQUILIBRATRICE SPECIFICA

2.1. Quantità

La sudorazione intensa dovuta agli usuali regimi terapeutici applicati nella terapia termale può comportare, anche in dipendenza della stagione e delle condizioni climatiche, perdite giornaliere di volumi di sudorazione da 1 a 3 litri. In base a questo dato si stima che il paziente termale possa avere mediamente necessità di ingerire fluidi reidratanti fino a circa 2 litri al giorno durante la terapia termale. Pertanto i fabbisogni teorici di re-integrazione di elettroliti e oligoelementi, discussi nel presente.



documento, vengono sistematicamente riferiti a questo volume massimo di assunzione giornaliera.

2.2. Elettroliti

Riferendoci alla letteratura generale sulla composizione del sudore eccrino (Seutter *et al*, 1970; Cage *et al*, 1987) si arriva a calcolare, con i volumi di sudorazione suindicati, diminuzioni di elettroliti circolanti che vanno da 75 mEq di Na^+ e Cl^- , 6 mEq di K^+ e Ca^{++} , 10 mEq di HCO_3^- a valori più elevati dipendenti dalla durata della pratica stessa. Le risultanti alterazioni di omeostasi fra cellule e fluidi extracellulari stanno alla base dei fenomeni indesiderati, ben noti ai medici termalisti, quali i colpi di calore, crampi muscolari, ipotensione, lipotimie, e la temuta "crisi termale". E' quindi ben chiaro che l'apporto esogeno di elettroliti, in concentrazioni tali da costituire una soluzione isotonica rispetto al plasma, non è solo auspicabile, ma fisiologicamente necessario per ricostruire rapidamente una situazione di equilibrio omeostatico fra i comparti intra e extracellulari, tanto più essenziale trattandosi in prevalenza di soggetto oltre la media età.

L'organismo normale, in condizioni di alimentazione regolare, è in grado di garantire un bilancio soddisfacente di ioni come il sodio e il cloruro, mentre invece per il potassio, principale elettrolita intracellulare, implicato nella regolazione dell'eccitabilità di membrana, il rischio di scompenso si presenta più elevato (Cage *et al*, 1987), con riflessi negativi particolarmente accentuati nel soggetto anziano.

In questa luce assumono particolare significato i dati descritti da Fukumoto *et al* (1988), i quali hanno trovate delle caratteristiche differenze di composizione dei principali elettroliti nel sudore di giovani volontari sani sottoposti a solo stress termico, rispetto a quello degli stessi soggetti sottoposti, in un altro giorno alla medesima ora, a intenso sforzo fisico:

	<u>stress termico</u>	<u>stress fisico</u>
* ione sodio	84,3 mEq/l	132,1 mEq/l
* ione cloruro	67,3 mEq/l	104,4 mEq/l
* ione potassio	14,2 mEq/l	11,3 mEq/l.



Risulta quindi documentata una sorprendente differenza fra i due tipi di sudorazione, caratterizzata da perdita meno accentuata di ioni sodio e cloruro nella sudorazione termica, e da un leggero aumento della perdita di potassio in queste condizioni. L'elevazione relativa di potassio nel sudore dei pazienti termali è stata successivamente confermata da Bettero *et al* (1992).

Un altro importante elettrolita con rilevanti implicazioni metaboliche è il magnesio, significativamente escreta nel sudore di tipo termico (Bettero *et al*, 1992). I molteplici ruoli dello ione magnesio nell'organismo, in particolare il suo intervento sulla funzione della pompa Na/K di membrana, e sul controllo dell'ingresso intracellulare dello ione calcio, ne fanno un elemento da regolare attentamente, anche considerando le manifestazioni neuropsichiche presentate dall'anziano con livelli di magnesio più bassi della norma.

Dai dati discussi si può desumere che una opportuna integrazione fisiologica degli elettroliti persi a seguito di stress termico debba prevedere apporti meno accentuati di sodio e di cloruro rispetto a quelli solitamente forniti nella bevande re-equilibratici usate per i giovani sportivi. Questa considerazione non riguarda invece lo ione potassio, che va re-integrato con maggiori quantità, in particolare viste la scarsa capacità dell'organismo di garantire i livelli omeostatici intracellulari, nonché le implicazioni funzionali particolarmente importanti nel soggetto maturo, tipico paziente termale. Per la medesima ragione va tenuto basso l'apporto di sodio, mentre si presenta opportuno prevedere livelli più elevati di magnesio, rispetto alle concentrazioni solitamente fornite nelle bevande idrosaline per la pratica sportiva.

2.3. Altri oligoelementi e metalli

Lo studio di Bettero *et al* ((1992) ha fornito risultati interessanti per quanto riguarda la presenza di oligoelementi nel sudore indotto dalla terapia termale. Questi autori hanno notato che la fangoterapia tende ad incrementare l'escrezione nel sudore del calcio, oltre che del magnesio, mentre riportano che la sola applicazione di calore tende a incrementare i livelli di rame e zinco, oltre che di potassio. Del magnesio e del potassio sono già stati discussi i requisiti per l'intervento re-integrativo.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
ISTITUTO DI MEDICINA DI LABORATORIO
CATTEDRA DI BIOCHIMICA CLINICA

Direttore: Prof. Dott. Laura Galzigna

Il dato dell'incrementata escrezione di calcio riveste invece una importanza particolare, in visto del fatto che il soggetto che si sottopone alla terapia termale tende ad essere di media età, ed è frequentemente affetto da processi osteoporotici e osteoarticolari involutivi. In questa popolazione, quindi, oltre al fatto che presenta marcata eliminazione di calcio nel sudore, risulta auspicabile, già per queste sole ragioni mediche, una idonea supplementazione di ione calcio mediante la bevanda per uso termale.

A proposito della marcata eliminazione di metalli nel sudore da stress termico, osservato da Bettero *et al* (1992), risulta particolarmente significativa la conclusione dei ricercatori americani che avevano individuato nella pratica saunistica un efficace metodo per accelerare l'abbassamento dei livelli tossici di mercurio (Hohnadel *et al*, 1973). Infatti anche loro hanno osservato una marcata eliminazione nel sudore raccolto durante la sauna da parte di 468 soggetti sani, di metalli quali il nichelio, il rame, lo zinco ed il piombo. Ai fini di una opportuna re-integrazione fisiologica rimangono certamente da scartare il piombo e il nichelio, metalli intrinsecamente tossici. Differente è la posizione del rame e dello zinco, entrambi metalli fisiologicamente richiesti, implicati nella funzione di numerosi sistemi enzimatici. Supplementi di rame sono raramente necessari, in quanto in l'organismo dispone di efficaci sistemi di trasporto ematico (ceruloplasmine) capaci di garantire effettiva biodisponibilità prolungata.

La supplementazione di zinco può invece avere un significato specifico, in considerazione del ruolo importante che lo zinco sembra giocare nei processi di sequestro e di detossificazione dei radicali liberi generati nell'organismo. Infatti, la sua ridotta concentrazione ematica è stata messa in relazione con numerose patologie, particolarmente a carico del distretto cutaneo. Tenendo conto delle sollecitazioni meccaniche, oltre che termiche, a livello della cute cui va incontro il soggetto esposto alla fangoterapia, può risultare utile una supplementazione di zinco nella bevanda per uso termale.

Del manganese, escreto nel sudore termico come rilevato da Bettero *et al* (1992) non è completamente chiarita la funzione biologica, ma questo elemento viene generalmente ritenuto essenziale, fino al punto da essere incluso in tracce nelle soluzioni per uso parenterale (Martindale, 1990). Per tale indizio si ritiene che una



supplementazione in tracce con manganese possa avere utilità ai fini della re-integrazione fisiologica dopo terapia termale.

Altri oligoelementi, spesso presenti nelle acque minerali aventi proprietà terapeutiche, sono tipicamente gli alogenuri (fluoro, bromo, iodio). La supplementazione con questi elementi riveste significato medico prezioso in varie patologie ben individuate e va eseguita con precisi criteri farmacologici. Non sussistono d'altra parte dati precisi circa la possibile escrezione di questi oligoelementi nel sudore da *stress* termico, e considerando che la finestra fra dose medicamente utile e dose tossica tende ad essere molto stretta, si consiglia di non prevedere la presenza di questi alogenuri, la cui somministrazione va impostata con criteri farmacoterapeutici non raggiungibili con l'assunzione della bevanda per uso termale.

L'elemento ferro, certamente essenziale da un punto di vista fisiologico, non sembra particolarmente suscettibile all'escrezione nel sudore di tipo termico, e non è stata messa in evidenza uno scompenso a seguito della pratica termalistica. Pertanto non è necessario prevedere una fonte di supplementazione di ferro nella bevanda.

Analogamente, in assenza di dati precisi circa la presenza nel sudore termico e considerando la genericità, nonché i problemi tecnici (organolettici), legati alla loro supplementazione, non è da prevedere l'inclusione di fonti di zolfo, mentre per l'apporto di fosforo si presenta già ampiamente sufficiente l'utilizzo della forma fosfato per fornire lo ione potassio.

Un certo interesse può rivestire il selenio, già utilizzato a livello di supplementazione dietetica, in virtù del suo supposto coinvolgimento nei processi di sequestro di radicali liberi nell'organismo, analogamente all'elemento zinco. I problemi formulativi, di biodisponibilità e di tossicità, propri di questo elemento, rendono però opportuno non prevedere la presenza di questo elemento nella bevanda per uso termale.

Anche l'elemento litio, già utilizzato come vero e proprio farmaco, potrebbe risultare interessante. Considerando però che il valore nutrizionale di questo elemento rimane controverso, e considerando anche la stretta finestra fra dose farmacologicamente utile e dose tossica, se ne deve sconsigliare l'inclusione nella bevanda.



Della ricerca svolta da Fukumoto *et al* (1988) risultava infine un altro dato saliente relativo alle caratteristiche del sudore di tipo termico, cioè una escrezione praticamente raddoppiata di azoto (sotto forma di creatinina e di urea), rispetto al sudore prodotto dopo sforzo muscolare. Questa marcata eliminazione di azoto nel sudore dovuto a *stress* termico va considerata come un vantaggio medico proprio della terapia termale e non richiede alcun intervento re-integrativo specifico.

2.4. Vitamine

All'acido ascorbico, principale vitamina antiossidante idrosolubile, è stata attribuita una specifica attività che facilita l'adattamento dell'organismo a condizioni di caldo imposto (Strydom *et al*, 1976). In considerazione di questo dato e trattandosi di una vitamina universalmente riconosciuta come utile in supplementazione dietetica, specie nel soggetto anziano, se ne raccomanda una idonea presenza nella formulazione della bevanda per uso termale.

Pur non essendo classificate come vitamine vere e proprie, attenzione viene giustamente rivolta alla grande categoria dei derivati del flavano (bioflavonoidi), elementi vegetali con attività biologiche plurime, fra le quali la più interessante si prospetta una notevole attività antiossidante. Un particolare composto polifenolico di questa famiglia, la quercetina, si è messa in luce come potente agente antiossidante in vari sistemi cellulari (Skaper *et al*, 1994; De Whalley *et al*, 1990; Das e Ray, 1988), dove merita particolare menzione la specifica attività di inibizione della formazione dei derivati ossidati delle lipoproteine circolanti (Ox-LDL altamente dannose per l'endotelio vasale), e capace di prevenirne la stessa citotossicità (Nègre-Salvayre e e Salvayre, 1992). Affascinanti diventano poi le conclusioni cui sono giunti i ricercatori statunitensi (Frankel *et al*, 1993) che proprio alla quercetina contenuta nel vino rosso hanno potuto attribuire le proprietà antiaterosclerotiche tradizionalmente associate al consumo moderato di vino rosso (il cosiddetto "paradosso francese"), utilizzando metodologia moderna per dosare l'attività antiossidante dei componenti di origine vegetale presenti nei vini rossi. Sulla base di questo esempio fornito dalla natura, si presenta certamente appropriata la proposta di prevedere nella bevanda THERMORANGE un livello di quercetina comparabile a quello rilevato nel vino rosso. Essendo la quercetina presente prevalentemente nella sua forma di glicone idrosolubile (quercetin-3-rutinoside, anche nota come rutina), la scelta di questa forma



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
ISTITUTO DI MEDICINA DI LABORATORIO
CATTEDRA DI BIOCHIMICA CLINICA

Direttore: Prof. Dott. Lauro Galzigna

per la formulazione della bevanda si presenta idonea, sia da un punto di vista biologico, sia da un punto di vista di compatibilità fisico-chimica.

Per quanto riguarda altri principi vitaminici utili, la supplementazione di calciferolo (vitamina D) parrebbe auspicabile, visto che già si è positivamente giudicata la presenza di una fonte di calcio nella bevanda. Infatti la supplementazione di vitamina D viene generalmente raccomandata parallelamente alla supplementazione con calcio nelle affezioni osteoarticolari involutive. Considerando però che la terapia termale, come praticata in Italia, comporta inevitabilmente l'esposizione alla luce solare, fino alla elioterapia vera e propria, si ha comunque una sicura stimolazione della biosintesi endogena del principio antirachitico. Pertanto non si raccomanda la supplementazione della bevanda con vitamina D.

Risulta invece particolarmente preziosa la supplementazione della bevanda con biotina, il principale fattore dermatrofico di natura vitaminica. La terapia termale comporta forti sollecitazioni fisiche e biologiche a livello della cute, la cui capacità di adattamento e di ripristino fisiologico possono risultare favorite dalla supplementazione della bevanda con biotina. L'applicazione di calore sulla cute comporta, se rimane entro limiti fisiologicamente tollerabili, un'accelerazione dei processi enzimatici a livello particolarmente della membrana basale. Nei processi biosintetici associati al turnover cellulare epiteliale, particolare significato assumono le vie di produzione dei lipidi costituenti la barriera idrofobica esterna. La biotina, come cofattore degli enzimi di carbossilazione, la cui attività è richiesta per l'allungamento delle catene carboniose degli acidi grassi, è in grado di soddisfare l'aumentata richiesta di attività di carbossilazione indotta dal calore.

Delle altre vitamine teoricamente utili, come gli antiossidanti liposolubili (tocoferolo, vitamina E, retinolo, vitamina A) si presenta praticamente impossibile prevedere l'inclusione nella bevanda, considerando la loro natura lipidica.

Per altre vitamine (ad esempio del gruppo B) non risulta una chiara indicazione di utilità specifica nell'ambito delle terapie termali o comunque nell'ambito della popolazione tipicamente soggetta a tali terapie. Pertanto non ne viene raccomandata l'inclusione nella bevanda.



2.6. Dolcificanti - aromatizzanti

Oltre alla caratteristica di essere iposodica, per un impiego ottimale in ambito termale, la bevanda dovrebbe vantaggiosamente essere ipocalorica. Questo requisito, dettato dall'obiettivo inseguito dalla maggioranza dei pazienti termali di dimagrire durante il ciclo terapeutico, differenzia ulteriormente la bevanda per uso termale dalle bevande utilizzate per la reidratazione di giovani atleti dopo intenso sforzo muscolare. Quest'ultime devono ovviamente prevedere fonti di pronto utilizzo energetico, meno opportune per il paziente termale, considerando anche che la terapia termale convenzionale non prevede strenuo esercizio fisico. Inoltre la frequenza del diabete di tipo II può essere assunta come piuttosto elevata fra la popolazione soggetta alle terapie termali. Pertanto si raccomanda l'utilizzo di dolcificanti naturali ipocalorici, con particolare preferenza per il fruttosio, evitando di superare, nel consumo di 2 litri complessivi al giorno, la dose massima giornaliera di 25 g (come raccomandato dalla *British Diabetic Association*, Martindale, 1990).

Anche gli aromatizzanti, richiesti per raggiungere l'obiettivo del desiderato gusto di arancio, devono corrispondere al criterio di essere naturali e ipocalorici.

Fra gli aromatizzanti preferenza merita l'acido citrico, in virtù della sua capacità di sostituire lo ione carbonato, anche esso significativamente escreto nel sudore (Seutter *et al*, 1970). Oltre all'opportunità di utilizzare questo acido per ritoccare il gradimento gustativo della bevanda, l'utilizzo di sali di citrato, come anche di acetati, per veicolare opportunamente gli oligoelementi selezionati per la bevanda, viene incontro ulteriormente alla necessità di fornire fonti sostitutive di carbonato nella bevanda.

3. CONCLUSIONI

La bevanda THERMORANGE è stata messa a punto dalla ditta THERMALENE in base ad una formula originale contenente i seguenti ingredienti:

Acqua deionizzata; Fruttosio; Succo d'arancia (60° Bx); Magnesio pidolato; Sodio cloruro; Potassio fosfato monobasico; Calcio acetato; Zinco gluconato; Rutina; Calcio



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
ISTITUTO DI MEDICINA DI LABORATORIO
CATTEDRA DI BIOCHIMICA CLINICA

Direttore: Prof. Dott. Lauro Galzigna

ascorbato; Manganese pidolato; Biotina (come sale di etanolamina: Biothysol®);
Aromatizzante: aroma arancio naturale; Acidificante: acido citrico; Colorante: E 110,

in proporzioni attentamente studiate e corrispondenti ai criteri e alle esperienze
sopradescritti. Inoltre, viene dichiarato in etichetta l'informazione nutrizionale, in
conformità con quanto disposto con il D.L. 77 (6.2.93):

INFORMAZIONI NUTRIZIONALI (per 100 g): Valore energetico: 9,24 kcal, pari
a 39,3 kJ. Analisi media: proteine assenti; carboidrati 2,31 g; grassi assenti; vitamina
C 3,15 mg (5% RDA); biotina 0,011 mg (7,5% RDA); cloruro 0,039 g; sodio 0,025
g; potassio 0,011 g; magnesio 10 mg (3% RDA); calcio 6,5 mg; zinco 0,75 mg (5%
RDA); manganese 0,05 mg.

Il valore massimo di assunzione giornaliera di tale bevanda va fissato in 2 litri/die, in
considerazione delle relative percentuali di RDA (dose giornaliera raccomandata) dei
vari principi nutrizionali elencati dal D.L. 77 (6.2.93).

In base alle considerazioni mediche e biochimiche sviluppate nel presente documento,
si attesta che il prodotto THERMORANGE nella sua specifica formulazione elaborata
dalla ditta THERMALENE in base ad una attenta valutazione dei dati scientifici a
disposizione, corrisponde ai requisiti medici per lo specifico uso come idoneo
complemento re-integratore idrosalino con proprietà dermotrofiche e antiossidanti
nella pratica terapeutica termalistica.

In queste sue caratteristiche il prodotto THERMORANGE si distingue essenzialmente
dalle bevande sviluppate per l'uso in ambiente sportivo-agonistico, non idoneo per
l'uso termalistico.



5. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Bettero A., Bellometti S., Pastore S., Lalli A., Cecchettin M., 1992, *Terapia termale e limite critico di invecchiamento cutaneo. Studio comparativo su soggetti osteoporotici*, Medicina Geriatrica, 4: 343-347

B - 59

Cage G.W., Sato K., Schwachmann H., 1987, *Eccrine glands*, in: Dermatology in General Medicine, Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolff K., Freedberg J.M., Austen K.F. eds., McGraw-Hill, p.691-704

Das M., Ray P.K., 1988, *Lipid antioxidant properties of quercetin in vitro*, Biochemistry International, 17(2): 203-209

deWhalley C.V., Rankin S.M., Hoult R.S., Jessup W., Leake D.S., 1990, *Flavonoids inhibit the oxidative modifications of low density lipoproteins by macrophages*, Biochemical Pharmacology, 39 (11): 1743-1750

Frankel E.L., Kanner J., German J.B., Parks E., Kinsella J.E., 1993b, *Inhibition of oxidation of human low density lipoprotein by phenolic substances in red wine*, The Lancet, 341: 454-457

Fukumoto T., Tanaka T., Fujioka H., Yoshihara S., Ochi T., Kuroiwa A., 1988, *Differences in composition of sweat induced by thermal exposure and by running exercise*, Clinical Cardiology, 11: 797-709

A - 543

Hohnadel D.C., Sunderman Jr F.W., Nechay M.W., McNeely M.D., 1973, *Atomic absorption spectrometry of nickel, copper, zinc, and lead in sweat collected from healthy subjects during sauna bathing*, Clinical Chemistry, 19(11): 1288-1292

A - 75

Martindale, 1990, *The Extra Pharmacopoeia*, 29th edition, The Pharmaceutical Press, London

Negre-Salvayre A., Salvayre R., 1992, *Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized LDL on lymphoid cell lines*, Free Radical Biology and Medicine, 12: 101-106



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
ISTITUTO DI MEDICINA DI LABORATORIO
CATTEDRA DI BIOCHIMICA CLINICA
Direttore: Prof. Dott. Lauro Galzigna

Seutter E., Goedhart-De Groot N., Sutorius A.H.M., Urselmann E.J.M., 1970, *The quantitative analysis of some constituents of crude sweat*, Dermatologica, 141: 226-233

Skaper S.D., Fabris M., Dalle Carbonare M., Leon A., 1994: *Quercetin protects components of cutaneous tissue from oxidant injury and cell death induced by glutathione depletion*, 1st International Workshop "Cutaneous Vasculitis", Rome, November 18-19

Strydom N.B., Kotze H.F., Van der Walt W.H., Rogers G.G., 1976, *Effect of ascorbic acid on rate of heat acclimatization*, Journal of Applied Physiology, 41(2): 202-205

(translation from the Italian original dated February 17, 1995)

**CRITICAL DISCUSSION OF THE REQUISITES
FOR A SPECIFIC BEVERAGE FOR
HYDROSALINE COMPENSATION
IN THERMAL THERAPY PRACTICE**

(former medicated beverage based on the
Heat Stress Formula currently property of F. Armonti)*

Padua, February 17, 1995.

1. INTRODUCTION

The company THERMALENE of the concern LIFE GROUP has started a project for the development of a beverage to be used for the purpose of re-integration of the elements which are typically lost in the intense transpiration produced in the thermal patients undergoing hot spring water or mud therapy.

In this practice there is currently an inappropriate use of hydrosaline beverages developed specifically for the rehydration of subjects engaging in intensive muscular efforts of the sports-agonistic type. In the case of subjects undergoing thermal therapy, the properties and requisites for such a beverage are however profoundly different, considering various important physiological aspects, since these subjects do not engage in strenuous physical exercise and are mostly middle-aged, with a high prevalence of medical conditions, such as osteoarticular affections, and frequently age-associated vascular and dysmetabolic disorders.

The present medical rationale will review in detail the requisites for a suitably formulated hydrosaline beverage, labeled THERMORANGE(*), developed by THERMALENE as a specific supportive adjunct in thermal therapy. The composition of the beverage is validated for its purported specific usage, on the basis of the documented needs and in conformity with the specifications relating to nutritionals (Law 77, 6.2.1993).

2. PROPERTIES OF THE TRANSPIRATION INDUCED BY THERMAL THERAPY AND REQUISITES FOR A SPECIFIC COMPENSATORY BEVERAGE

2.1. Amount

The intense transpiration resulting from the current therapeutic regimens applied in thermal therapy may involve, according to the season and climatic conditions, daily fluid losses in transpiration from 1 to 3 litres. On this basis, it is estimated that the average thermal patient will need to drink rehydration fluid up to approximately 2 litres per day during the thermal treatment. Therefore the theoretical requirements for re-integration of electrolytes and oligoelements, as discussed in the present document, are

** former medicated beverage based on the
Heat Stress Formula currently property of
Fausto Armonti*

systematically referred to this maximum volume of daily fluid intake.

2.2. Electrolytes

Referring to the general literature on the composition of eccrine sweat (Seutter *et al.*, 1970, Cage *et al.*, 1987), it may be calculated, on the basis of the above-mentioned volumes of transpiration, that circulation levels of electrolytes will decrease by some 75 mEq of Na^+ and Cl^- , 6 mEq of K^+ and Ca^{++} , 10 mEq of HCO_3^- , or even more pronounced decreases, depending on the duration of the exposure. The resulting modifications of ion homeostasis between extra- and intracellular fluids form the basis of the untoward effects, well-known to the thermal medicine specialists, such as heat shock, muscle cramps, hypotension, depression, and the feared «thermal crisis». It is therefore very clear that the intake of electrolytes, in a concentration suitable to make up an isotonic solution in comparison with blood plasma, is not only desirable, but is an absolute physiological requirement for the rapid normalization of the homeostatic balance between the intra- and extracellular fluid compartments, which becomes all the more essential where mostly middle-aged subjects are involved.

In normal conditions of regular food intake, the healthy organism is able to maintain an adequate balance of ions such as sodium and chloride, whereas for potassium, major intracellular electrolyte to be involved in the regulation of membrane excitability, the decompensation risk looks more elevated (Cage *et al.*, 1987), with negative effects which may become all the more pronounced in the aged patients.

In this context, the data reported by Fukumoto *et al.* (1988) are particularly significant. These researchers have described the typical differences in electrolyte composition in sweat produced by healthy young volunteers undergoing thermal stress, as compared with the profile produced by the same subjects, on another day at the same hour, but engaged in intense physical exercise:

	<u>thermal stress</u>	<u>physical stress</u>
* sodium ion	84.3 mEq/l	132.1 mEq/l
* chloride ion	67.3 mEq/l	104.4 mEq/l
* potassium ion	14.2 mEq/l	11.3 mEq/l

The above results document a surprising difference between the two types

of sweating, characterized by less pronounced losses of **sodium** and **chloride** ions in the thermal type of sweating and a slight increase of the losses of **potassium** in the latter condition. Such a relative increase of potassium loss in thermal patient transpiration was subsequently confirmed by *Bettero et al.* (1992).

Another important electrolyte with major metabolic implications is **magnesium**, which is significantly excreted in sweat of the thermal type (*Bettero et al.*, 1992). Magnesium is to be regarded as an element to be carefully regulated, considering its multiple roles in the organism, particularly its intervention on the Na/K membrane pump function and its control of the intracellular entrance of calcium ions, as well as the neuropsychological manifestations observed in the aged subjects with lower than normal magnesium levels.

From the data discussed before, it may be inferred that the appropriate physiological compensation of the electrolytes lost during thermal stress should comprise decreased supplies of **sodium** and **chloride**, as compared to the levels usually supplied in the re-integration beverages used in young sportsmen. This consideration does not hold true for **potassium**, which should be re-integrated in greater amounts, due particularly to the poor capacity of the organism to guarantee homeostatic intracellular levels, and also considering its marked functional implications in the middle-aged subject, being the typical thermal patient.

For the same reason, sodium supply should be kept low, whereas higher levels of magnesium look desirable, as compared to the concentrations usually supplied in hydrosaline integrators for sports purposes.

2.3. Other oligoelements and metals

The study by *Bettero et al.* (1992) has contributed interesting results as regards the presence of oligoelements in the transpiration induced in thermal therapy. These researchers have noticed that treatment with hot mud tends to increase the excretion of calcium in sweat, besides magnesium, whereas the mere application of heat tends to increase the levels of copper and zinc, besides potassium. Magnesium and potassium integration requirements have already been discussed.

The finding of increased **calcium** excretion is particularly important, considering that the average subject undergoing thermal treatment tends to be middle-aged, and is frequently affected with osteoporotic and osteoarticular involutive processes. For these medical reasons on themselves, this population should therefore, even apart from the finding of increased calcium excretion in sweat, be appropriately supplemented with calcium, using the medicated beverage for thermal use.

Taking into account the marked excretion of metals in thermal stress sweat, as observed by *Bettero et al.* (1992), this looks very significant in connection with the conclusions of a US research group, who found that sauna bathing is a particularly effective method to accelerate the decrease of toxic levels of mercurium (*Hohnadel et al.*, 1973). They indeed observed a marked excretion in sweat samples collected during sauna bathing in 468 healthy subjects of metals such as **nickel, copper, zinc** and **lead**. To the purpose of appropriate physiological integration, metals such as lead and nickel, which are intrinsically toxic, are decidedly to be avoided. The position regarding copper and zinc is different, since both metals are implicated in the function of multiple enzyme systems. Copper supplements are rarely necessary, since the body uses effective blood transport systems (*coeruloplasmins*), which are capable of guaranteeing effective and continuous bioavailability.

Zinc supplementation instead may have specific significance, considering the important role played by zinc in the processes of sequestering and detoxication of free radical species generated in the organism. Indeed, low plasma zinc levels have been associated with several disorders, especially at the level of the skin. In consideration of the mechanical, as well as thermal stress exerted on the skin during thermal therapy, the supplementation with zinc in the beverage for thermal use may prove useful.

As for **manganese**, excreted in thermal sweat as observed by *Bettero et al.* (1992), its biological function is not completely clear, but this element is generally felt to be essential, up to the point that it is included in traces in the solutions for parenteral nutrition (*Martindale*, 1990). On this basis it is suggested that the supplementation in traces with manganese may prove useful to the purpose of the physiological integration after thermal therapy.

Other oligoelements, often present in mineral waters with therapeutic properties, are typically the halogens (**fluor**, **bromium**, **iodium**). The supplementation with these elements is known to have precious medical significance in various well-identified disorders and are to be administered according to precise pharmacological criteria. On the other hand there are no precise data available regarding the possible losses of such oligoelements in thermal stress sweat. Considering also the quite narrow window of medical usefulness and the closeness of the toxic dose levels, it is recommended not to include such halogens in the beverage, since these should always be administered according to pharmacotherapeutic criteria, which cannot be complied with practically with the beverage for thermal use.

The element **iron**, which is certainly essential from a point of view of physiology, does not seem to be highly susceptible to excretion in thermal type sweat. Impairment of iron status has never been reported in connection with thermal therapy. It is therefore felt that it is not necessary to provide for iron supplementation in the beverage.

Similarly, since there are no reliable data referring to a possible presence in thermal type transpiration, and also considering their generic nature as well as the technical (organoleptic) problems connected with their inclusion in the formulation, no sources of **sulphur** have to be included, whereas the supplementation of **phosphor** is already satisfied by using a phosphate salt of the potassium ion.

A certain interest can be attached to **selenium**, widely used in nutritional supplements due to its presumed involvement in free radical quenching processes in the organism, somewhat similar to zinc. However, problems relating to formulation, bioavailability and toxicity, intrinsic to this element, make it advisable not to include this element in the beverage for thermal use.

Also the element **lithium**, which is already in use as an effective medicinal product, may look interesting. However, considering that the nutritional value of this element remains controversial, and also considering the narrow window between pharmacologically useful dose level and the toxic dose level, the inclusion of this element in the beverage is to be advised against.

Returning to the researches reported by *Fukumoto et al.* (1988), another important finding relating to the characteristics of thermal type sweat composition was described: an almost doubled excretion of **nitrogen** (in the form of creatinine and urea), as compared to sweat produced after muscular efforts. Such a marked nitrogen excretion in thermal stress type sweat is to be considered as a distinct medical advantage of thermal therapy and does not require compensation of any kind.

2.4. Vitamins

A specific activity, facilitating the adaptation of the organism to heat stress conditions, has been attributed to **ascorbic acid**, the main anti-oxidant water-soluble vitamin (*Strydom et al.*, 1976). With respect to this finding and considering that this vitamin is universally recognized as useful in dietary supplementation, especially in the aged, a suitable presence is recommended in the formulation of the beverage for thermal use.

Today great attention is dedicated to the derivatives of flavone (bioflavonoids). Even though they cannot be classified as real vitamins, these vegetal compounds have multiple biological activities, the most interesting of which is a strong anti-oxidant activity. One particular polyphenol of this family, **quercetin**, has been shown to possess powerful anti-oxidant properties in various cell systems (*Skaper et al.*, 1994, *DeWhalley et al.*, 1990, *Das and Ray*, 1988), among which particular attention needs to be attached to a specific inhibitory activity on the formation of oxidized derivatives of circulating lipoproteins (Ox-LDL, which are highly damaging to vascular endothelium), the cytotoxic effects of which can be prevented by quercetin (*Nègre-Salvayre and Salvayre*, 1992). This line of research becomes all the more fascinating when the conclusions of US researchers (*Frankel et al.*, 1993) are referred, since the latter ascribe the anti-atherosclerotic properties traditionally attributed to moderate consumption of red wine (the so-called «French paradox») exactly to quercetin contained in red wine, using modern methodology to assay the anti-oxidant activity of the single vegetal compounds found in red wine. On the basis of this example given by Nature, it looks decidedly appropriate to propose the inclusion in the beverage THERMORANGE(*) of a concentration of quercetin, comparable to that found in red wine. Since quercetin is present in wine mainly in the form of its water-soluble glycone

* former medicated beverage based on the
Heat Stress Formula currently property of
Fausto Armonti

(quercetin-3-rutinoside, also known as rutin), the use of this form for the formulation of the beverage is the most suitable choice, both from a biological point of view, as well as from the point of view of physical-chemical compatibility.

As regards other potentially useful vitamins, the supplementation with **calciferol** (vitamin D) may look desirable, also considering that the presence of calcium in the formulation has already been favourably commented upon. Indeed, the supplementation of vitamin D is generally recommended in conjunction with calcium supplements in conditions of osteoarticular involution. However, when thermal therapy as practised in Italy is considered, since it is here customary to associate the therapy also with significant sun exposure, up to the point that actual heliotherapy is often included in the treatment protocols, there is certainly sufficient stimulation of the endogenous anti-rachitic principle. It is therefore not recommended to provide for vitamin D supplementation in the beverage.

Particularly useful instead is the supplementation of the beverage with **biotin**, the principle dermatrophic factor, recognized as a vitamin. Thermal therapy causes strong physical and biological stimuli at the level of the skin, the adaptation and recovery capacity of which may be enhanced by biotin supplementation of the beverage. The application of heat on the skin, as long as this remains within physiologically acceptable limits, causes an acceleration of enzymatic processes, particularly at the level of the basement membrane. The biosynthetic processes associated with epithelial cell turnover are stimulated, with specific regard to the production of lipids which make up the hydrophobic skin barrier. Biotin, being the cofactor of the carboxylation enzymes, involved in the elongation of fatty acid carbon chains, is required to satisfy the increased carboxylation demand triggered by the heat applied.

Other theoretically useful vitamins, such as the fat-soluble anti-oxidants (**tocopherol**, vitamin E, **retinol**, vitamin A), would be practically impossible to include in the beverage, considering their fatty nature.

Further vitamins (for instance the B group) do not appear to have any specific role to play in the context of thermal therapy, or anyway in the typical population submitting to such treatments. No recommendations are made for their inclusion in the beverage.

2.6. Sweeteners - taste improvers

For the optimal usage in thermal therapy, apart from the property of being relatively low-salt, the beverage should be preferentially low-calorie. This requisite is mandatory, considering that the large majority of thermal patients is also trying to slim during the treatment period. This requisite further distinguishes the beverage for thermal use from the beverage types used for the rehydration of young sportsmen after intensive muscular efforts. The latter should obviously provide for ready-use energy sources, which are hardly indicated for the thermal patients, also considering that conventional thermal therapy does not comprise any form of strenuous exercise. Furthermore the frequency of type II diabetes may be assumed to be fairly high among the population submitting to thermal therapy. It is therefore advisable to use natural low-calorie sweeteners. Particularly useful may prove fructose, taking care not to exceed, in the average daily intake of 2 litres, the maximum daily allowance of 25 g (as recommended by the British Diabetes Association, *Martindale*, 1990).

Also the taste-improvers, required to optimize the desired orange flavour, should comply with the objective of being natural and low-calorie.

Among the taste-improvers, particularly preferable is **citric acid**, due to its capacity of replacing the carbonate ion, which itself is significantly excreted in sweat (*Seutter et al.*, 1970). Besides the opportunity of using this acid to improve the taste properties of the beverage, the use of citrate salts, as well as acetates, as vehicles for the proper inclusion in the formulation of various oligoelements, further satisfies the need to supply replacement sources for carbonate in the beverage.

3. CONCLUSIONS

The beverage labeled THERMORANGE(*) was developed by the company THERMALENE on the basis of an original formula, comprising the following ingredients:

Deionized water, Fructose, Orange Juice (60°Bx), Magnesium pidolate, Sodium chloride, Monobasic potassium phosphate, Calcium acetate, Zinc gluconate, Rutin, Calcium ascorbate, Manganese

* former medicated beverage based on the
Heat Stress Formula currently property of
Fausto Armonti

pidolate, Biotin (as ethanolamine salt: Biothysol); flavour : natural orange flavour; Acidifier : citric acid; colour: E 110, in the suitable proportions studied and corresponding to the criteria and expertise as discussed above. Furthermore the labeling should comprise the following nutritional information, in conformity with Law 77 (6.2.93):

NUTRITIONAL INFORMATION (per 100 g): Energy value: 9.24 kcal, corresponding to 39.3 kJ. Mean analysis: protein: absent; carbohydrates 2.31 g; fat: absent; vitamin C: 3.15 mg (5% RDA); biotin: 0.011 mg (7.5% RDA); chlorides: 0.039 g; sodium: 0.025 g; potassium: 0.011 g; magnesium: 10 mg (3% RDA); calcium: 6.5 mg; zinc: 0.75 mg (5% RDA); manganese: 0.05 mg.

The maximum amount for daily intake is set at 2/litres/day, considering the relative RDA percentages (Recommended Daily Allowances) of the various nutritional compounds listed in Law 77 (6.2.93).

On the basis of the medical and biochemical considerations discussed in present document, it is confirmed by us that the product THERMORANGE(*) in the specific formulation developed by the company THERMALENE on the basis of an attentive evaluation of the scientific data available, corresponds to the medical requirements for the specific use, in thermal therapy practice, as an adjunct suitable for hydrosaline integrating supplementation, having dermatrophic and anti-oxidant properties.

In virtue of these properties, the product THERMORANGE(*) is essentially different from the beverages developed for use in the agonistic sports area, which are not suitable for use in thermal practice.

Signed prof. *L. Galzigna*

5. BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

See Italian original.

* former medicated beverage based on the Heat Stress Formula currently property of Fausto Armonti